

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 115 B

(21) A bejelentés száma: 6029/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 09. 24.
(30) Elsőbbségi adatok:
2287/89 1989. 10. 03. AT
2286/89 1989. 10. 03. AT

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 323/59

(40) A közzététel napja: 1991. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 08. 30. SZKV 93/08

(72) Feltaláló:

dr. Macher, Ingolf, Wörgl (AT)

(73) Szabadalmaz:

Biochemie GmbH., Kundl (AT)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54)

Új eljárás pleuromutilin-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány új eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport.

Az eljárást a találmány szerint egy (II) általános képletű vegyület – ahol

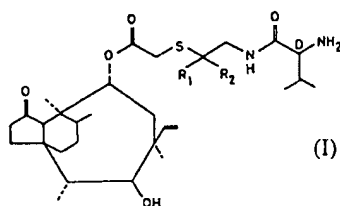
R_1 és R_2 azonos a fentiekben meghatározottakkal;

R_5 alkilcsoport,

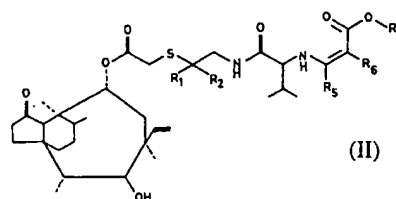
R_6 hidrogénatom vagy alkilcsoport, és

R_7 alkilcsoport –

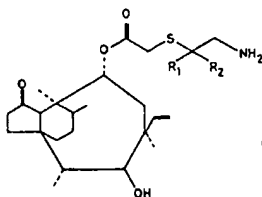
védőcsoportjának eltávolításával vagy egy (III) általános képletű vegyület enaminként védett és szénsavval képzett vegyes anhidridként alkalmazott D-valinnal végzett acilezésével és szintén a védőcsoport eltávolításával valósítják meg.



(I)



(II)



(III)

Találmányunk tárgya új eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 2–4 szénatomos alkenil-, 5–6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport – és savaddíciós sóik előállítására.

Ezek a vegyületek és előállításuk a 4675 330 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismert, állatgyógyszerként, elsősorban sertések kezelésére kemoterápiás szerként alkalmazható mutilin-származékok.

A vegyületek alkalmazhatók szabad bázis vagy savaddíciós só formában, előnyös a savaddíciós só.

Az (I) általános képletben az alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport. Az alkenilcsoport előnyösen allilcsoport.

Találmányunk tárgya a fentiekben ismertetett, (I) általános képletű vegyületek új előállítási eljárása oly módon, hogy

a₁) egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 és R_2 jelentése azonos a fentiekben meghatározottakkal – enamín formájában védett és szénsavval képzett vegyes anhidridként aktivált D-valinnal acilezzük és a kapott (II) általános képletű vegyület védőcsoportját eltávolítjuk,

a₂) egy (II) általános képletű vegyület – amelyben R_1 és R_2 jelentése a fent megadott, R_5 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; és R_7 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – védőcsoportját eltávolítjuk,

a kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázisként vagy savaddíciós sóként elkülönítjük.

Az a) reakció kivitelezése hagyományos enamincsoport hidrolizáló eljárással történhet. A reakciót lejártszhatjuk például savas körülmények között, így sósavval, és például körülbelül 10–50 °C-on, előnyösen 20 °C-on.

A (II) általános képletű vegyületek újak.

Az a₁ acilezést enaminként, például egy Dane-só formájában védett D-valinnal végezzük. Ezeket úgy állítjuk elő, hogy D-valint egy R_5 -CO-OH (R_6)-COOR₇ általános képletű β-ketoészterrel – a képletben R_5 , R_6 és R_7 jelentése azonos a fentiekben meghatározottakkal – például ecetecetsav-metil-észterrel reagáltatunk. A D-valint előnyösen szénsavval képzett anhidrid formában aktiválva, például klór-hangyasavval in situ előállított vegyes anhidrid formában alkalmazzuk. Az acilezési reakció például –20 °C-tól 0 °C-ig kényelmesen kivitelezhető, és az acilező oldószer előnyösen terc-butil-metil-éter. Egy (III) képletű vegyületet úgy állítunk elő, hogy

i) egy (IV) képletű tozilátot (Tos) egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakció kivitelezését valamilyen hagyományos eljárással, szerves oldószerben, például terc-butil-metil-éterben végezhetjük. A reakció kényelmes lejártszása lúgos körülmények között, például nátrium-hidroxid oldat alkalmazásával, előnyösen fázis transzfer katalizátor, például (benzil-tributil-ammónium)-klorid jelenlétében történik.

A (IV) képletű vegyületet például úgy állíthatjuk elő, hogy

ii) (VI) képletű pleuromutilint tozilezzük. A reakció kivitelezését valamilyen hagyományos eljárással végezhetjük. Az a) és b) reakciók kivitelezését előnyösen úgynevezett egyedényes eljárással, azaz ugyanabban a reakcióedényben, például az intermedier vegyületek elválasztása nélkül végezzük. Az i) és ii) reakciók előállítása is egyedényes eljárással történik.

A találmányunk szerinti eljárás az ismert eljárásokhoz (4675 330 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) hasonlítva jelentős előnyökkel rendelkezik. Ezek az előnyök elsősorban az ipari méretű előállítás könnyű és környezetvédelmileg elfogadható megvalósításában jelentkeznek.

Az i) és ii) lépések egyedényes megvalósításával pleuromutilinból pleuromutilin-ciszteamin-származékokat kapunk. A ciszteamin-származék előállítását eddig úgy végezték, hogy (IV) képletű tozilátot etanolban nátriummal reagáltattak. Ez az eljárás hosszú reakcióidőt (körülbelül 15 órát), a reakcióelegy feldolgozása pedig ismételt extrahálást és kromatográfiás tisztítást igényelhet. A találmányunk szerinti eljárás kivitelezése nátrium-hidroxid és fázis transzfer katalizátor alkalmazásával, viszonylag rövid idő (körülbelül 2 óra) alatt történhet. A tiszta kristályos termék reakcióelegyből való elválasztása szűréssel valószínűsíthető meg. Ebben az eljárásban nem szükséges extrahálást és kromatográfiás tisztítást alkalmazni. Kis mennyiségű oldószert alkalmazunk, és nem használunk klórozott szénhidrogéneket, ezért az eljárás környezetvédelmileg elfogadható.

A (III) általános képletű vegyület acilezéséhez egy védett, aktivált D-valint használunk. Az eddigi eljárásokban az aminocsoport védelmét hagyományos védőcsoportokkal, például terc-butoxi-karbonil, (benzil-oxi)-karbonil- vagy (triklór-etoxi)-karbonil-csoporttal végezték. A védelemhez alkalmazott, megfelelő észterek drágák, és sokszor mérgező és/vagy maró tulajdonságúak is. A találmányunk szerinti eljárásban az aminocsoport védelmét D-valin β-keto-észterrel való reakciójával, például egy D-valin Dane-só képzésével valószínűsíthető meg. Az aktiválást, amely során egy aktív észtert állítottak elő, eddig diciklohexil-karbodiimid és nitrofenol reagáltatásával végezték. A találmányunk szerinti eljárásban vegyes anhidrid képződik. Ez azzal az előnnyel jár, hogy nem keletkezik hulladék (diciklohexil-karbamid), és az eljárás egyszerűsíthető (nincs szűrés, bepárlás és elválasztás). A (III) általános képletű pleuromutilin-ciszteamid acilezése szénsav vegyes anhidrides módszerrel történik, és az acilezés során csak széndioxid és etanol keletkezik melléktermékként, nem pedig a nehezen kezelhető 4-nitro-fenol.

A védőcsoport eltávolítása hidrolízissal, például sósavas hidrolízissal történhet, ami sokkal egyszerűbb, mint a korábban alkalmazott védőcsoportok eltávolítása.

A találmányunk szerinti eljárás egyik megvalósítási változatában előnyösen az (Ia) képletű vegyületet állít-

juk elő, és kiindulási anyagként az (Va) képletű vegyületet alkalmazzuk.

Az (I) általános képletű vegyületek találmányunk szerinti eljárással megvalósított előállításának előnyei a következők: az eljárás ipari méretekben egyszerűen kivitelezhető. Gazdasági és környezetvédelmi előnyeként pedig elsősorban azt említhetjük, hogy olcsó kiindulási anyagok alkalmazhatók, és az a) és b), illetve i) és ii) lépésekben csak víz és tercbutil-metil-éter oldószereket használunk, amelyek könnyen kezelhetők, és a rendszerbe könnyen visszavihetők.

A terc-butil-metil-éter oldószerként való alkalmazása a pleuromutillin-ciszteamin izolálását is egyszerűsíti.

Az i) és ii) lépések kivitelezése egyedényes eljárással történhet. A hidroklorid előállítása pedig egyszerű vizes sósavas extrahálással végezhető. Az eljárás további előnyei, hogy nem szükséges kromatográfiás tisztítás, nem alkalmazunk halogénezett szénhidrogéneket, ezért elmarad a költséges és nehézkes hulladékkezelés, és nincsenek technológiailag nehezen kivitelezhető műveletek (például hidrogénezés).

Az (V) általános képletű vegyületeket a (VII) általános képletű vegyület – a képletben

R_1 és R_2 jelentése azonos a fentiekben meghatározottakkal;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkil-, előnyösen az R_1 és R_2 jelentésénél a fentiekben meghatározottakkal azonos jelentésű csoport;

R_3 jelentése előnyösen hidrogénatom; és

R_4 jelentése előnyösen elágazó láncú, rövid szénláncú alkil-, előnyösen izopropilcsoport – hasításával állítjuk elő.

Egy (VII) általános képletű vegyület hasítása ismert eljárások valamelyikével történhet. A hasítást végezhetjük például vizes oldatban, valamilyen karbonil reagenssel, amely például az aldehid vagy keton karbonilcsoportjával például valamilyen hidrazon képződése közben reagál, például fenil-hidrazinnal. Ezután a vegyületek elválaszthatók, vagy savaddíciós só formában reagáltathatók tovább.

A (VII) általános képletű vegyületek kívánt esetben izolálás nélkül, abban a vizes oldatban alkalmazhatók a további reakciókban, amelyben keletkeztek.

A gyűrű hasítás karbonilreagens nélkül, például vízgőz-desztillációval is végezhető, ilyenkor azonban a reakcióidő hosszabb.

A (VII) általános képletű vegyületek előállítása például olyan (VIII) általános képletű vegyületek redukálásával is történhet, amelyekben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos a fentiekben meghatározottakkal.

A (VIII) általános képletű vegyületek (VII) általános képletű vegyületekké való redukálását például ismert redukáló eljárásokkal végezhetjük. Eljárhatunk például úgy, hogy egy (VIII) általános képletű tiazolint vízben szuszpendálunk, majd savas közegben nátrium-tetrahidro-borát (III) – $Na[BH_4]$ – jelenlétében, előnyösen vizes oldatban redukáljuk. A (VII) általános képletű vegyületek reakcióelegyből való elválasztása

valamilyen ismert eljárással történhet. Az elválasztás után adott esetben tisztítás következhet.

Előnyös (VII) általános képletű vegyület a (VIIa) képletű vegyület, amely új vegyület.

A (VIIa) képletű vegyületet a (VIIIa) képletű vegyület redukálásával állítjuk elő.

Az (V) általános képletű vegyületek előállítási eljárásának előnyei a következők: A (VIII) általános képletű kiindulási vegyületekből való előállítás csak két reakciólépést foglal magában, és a reakciólépések ipari méretben könnyen kivitelezhetők. A (VII) általános képletű intermediér vegyület következő reakciólépéshez való elválasztása vagy tisztítása nem szükséges. Egyszerű reakciókörülmények alkalmazhatók, sem magas hőmérséklet, sem nagy nyomás nem szükséges. Az eljárás gazdasági előnyeként említhetők az olcsó kiindulási anyagok, a víz reakcióközeg, valamint a bepárlással és kristályosítással megvalósítható, egyszerű elválasztás. Emellett az eljárás környezetkímélő, mert nem alkalmazunk környezetre káros reagenseket, és nem képződnek melléktermékek.

Az (V) általános képletű intermediér vegyületek egy olyan ismert intermediér vegyületcsaládot képviselnek, amelyekből értékes antibiotikumok állíthatók elő. Ismert előállítási eljárásaik például a következők:

1. α -Amino-tiol-hidrokloridokat laboratóriumi méretben úgy állítanak elő, hogy nitro-metánt, aldehidet vagy ketont benzil-merkaptánnal kondenzáltatnak, és így szekunder merkaptó-alkil-aminokat kapnak, a nitrocsoportot lítium-alumínium-hidriddel ($LiAlH_4$) redukálják, és a benzilcsoportot cseppfolyós ammóniában nátriummal redukálva eltávolítják. Az eljárás hátrányai: a nagy mennyiségű nitro-metán kezelésével kapcsolatos biztonsági problémák (bázisokkal, például szekunder aminokkal való robbanásveszélyes reakció), a benzil-merkaptán intenzív és elviselhetetlenül rossz szaga miatt fellépő környezeti problémák, a nagy mennyiségű éteres lítium-alumínium-hidrid és folyékony ammóniában lévő fémnátrium kezelésének biztonsági problémái.
2. α -Amino-tiolokat úgy is előállíthatnak, hogy episzulfidokra ammóniát vagy aminokat addicionáltatnak. A tiirán-gyűrű felhasítását vagy magas hőmérsékleten (100–200 °C-on) nyomásálló csőben, vagy alacsony hőmérsékleten (legfeljebb 60 °C-ig), de a sztöchiometrikusnál nagyobb mennyiségű ezüstös alkalmazásával végzik. Az α -amino-merkaptánt az ezüstkomplexhez adott hidrogénszulfiddal szabadítják fel. Az eljárás hátrányai: az episzulfidok előállításához a megfelelő epoxidok szükségesek, az episzulfidokra magasabb hőmérsékleten addicionáltatott aminok olyan bisz(merkaptó-etilezett) termékek és polimerek képződéséhez vezetnek, amelyeket nehéz elválasztani. A hasításhoz alkalmazott ezüstök növelik a költségeket, és az ezüst-szulfid lecsapáshoz mérgező és kellemetlen szagú hidrogén-szulfid szükséges.
3. Dikén-diklorid izobutiraldehiddel megvalósított reakciója a megfelelő dialdehid-diszulfid képződést eredményezi. Ez utóbbi valamilyen nitro-

génvegyülettel való reagáltatásával egy olyan imin képződik, amely lítium-alumíniumhidriddel redukálható. Az eljárás hátrányai: a dialdehyd-diszulfid csak hosszú reakcióidő alatt (2 nap) képződik, és a kétszeres vákuumdesztillálás miatt a hozam csak 40%, és az éter, valamint a lítium-alumínium-hidrid alkalmazásával kapcsolatos biztonsági problémák miatt az imin ipari méretű redukálása nehezen kivitelezhető. Bármelyik szabad bázis formájú vegyület savaddíciós sóvá alakítható át, és fordítva.

A következő példák a találmányunk szerinti eljárás részletesebb bemutatására szolgálnak.

1. példa

2-Izopropil-5,5-dimetil-tiazolidin [(VIIa) képletű vegyület] előállítása:

Egy 1 literes, négy nyakú, keverővel, hőmérővel, pH-elektrodával és két csepegtető tölcserrel felszerelt lombikban, 80 ml desztillált vízben 78,6 g 2-izopropil-5,5-dimetil-tiazolidint [(VIIa) képletű vegyület] szuszpendálunk. A szuszpenzió pH-ját körülbelül 20 ml 2 n sósavoldattal 2-re állítjuk, majd a szuszpenziót erőteljesen keverjük, jéggel hűtjük, és egyidejűleg sósavoldatot (először 80 ml 2 n sósavoldatot, majd körülbelül 80 ml 6 n sósavoldatot) és nátrium-[tetradihidrobórát (III)]-oldatot (100 ml vízben oldott 10 g Na[BH₄]-et) csepegtetünk hozzá úgy, hogy az oldat belső hőmérséklete legfeljebb 20 °C, pH-ja 2 maradjon. A reakció befejeződése után, amit vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal állapítunk meg, a reakcióelegyet először 150 ml, majd 50 ml terc-butil-metil-éterrel extraháljuk. Az éteres fázisokat eldobjuk. A szintelen vizes oldatot 250 ml terc-butil-metil-éterrel elegyítjük, és az oldat pH-ját 10 n nátrium-hidroxid-oldattal 5,8-ra állítjuk. Ekkor a fázisok szétválnak. A vizes fázist 50 ml terc-butil-metil-éterrel extraháljuk (miközben a pH nem csökkenhet 5,5 alá). Az éteres extraktumokat egyesítjük, majd 300 ml vízzel keverjük, és az oldat pH-ját 60 ml 6 n sósav hozzáadásával hűtés közben 2-re állítjuk. Az éteres fázist elválasztjuk és eldobjuk. Az így kapott vizes 2-izopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-hidroklorid oldatot közvetlenül felhasználjuk a következő lépésben. A cím szerinti vegyületet el is különíthetjük úgy, hogy a második extrahálás éteres fázisát bepároljuk, és vákuumban ledesztilláljuk. Így 1,4 kPa nyomáson 76–78 °C forráspontú, szintelen, folyékony terméket kapunk.

Az ¹H-NMR spektrum (CDCl₃) adatai:

¹H-NMR (CDCl₃): 1,00 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃-CH), 1,05 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃-CH), 1,35 (s, 3H, CH₃-C-S), 1,45 (s, 3H, CH₃-C-S), 2,20 [m, 1H, CH-CH-(CH₃)₂], 2,30 (s, 1H, NH), 2,75 és 3,00 (AB, 2H, J_{AB} = 15 Hz, H-4, H-4'), 4,50 (d, 1H, J = 7 Hz, H-2).

A redukció előrehaladását és a feldolgozást vékonyréteg-kromatográfiával követjük nyomon, amelyet a következőképpen végzünk:

A reakcióelegy vizsgálandó részét 10 térfogatrész metanollal és 1 térfogatrész 2 n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük, majd közvetlenül felvisszük a lemez-

re, és etil-acetáttal eluáljuk. A detektálást ultraibolya fénnel vagy foszfor-molibdénos bepermetezéssel és 150 °C-ra való melegítéssel végezzük.

A vékonyréteg-kromatogramot az 1. ábrán mutatjuk be.

Az ábrán alkalmazott jelölések jelentése:

Rkg: reakcióelegy

Et-1: az első extrakció éteres fázisa

W-1: az első extrakció vizes fázisa (pH = 2)

Et-2: a második extrakció éteres fázisa

W-2: a második extrakció vizes fázisa (pH = 5,8).

2. példa

Dimetil-ciszteamin-hidroklorid [(Va) képletű vegyület] előállítása:

Egy 1 literes, négy nyakú, hőmérővel, pH-elektrodával és visszafolyató hűtővel felszerelt lombikba töltjük az 1. példa szerinti eljárással kapott vizes oldatot, majd 300 ml toluolt rétegezünk rá, és inertgáz atmoszférában 50 ml fenil-hidrazinnal elegyítjük. Az így kapott elegyet inertgáz atmoszférában erőteljes keverés mellett 1 1/2–2 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt a kiindulási anyag elfogyásáig (vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés). Az elegyet ezután 20–25 °C-ra hűtjük, 20 ml acetonnal elegyítjük, és 10 percig keverjük. Ekkor a fázisok elválnak. A vizes fázist 4×50 ml toluollal extraháljuk. A vizet 90 °C-on, enyhén csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

A szilárd maradékot a reakcióedényben jól megszáritjuk (60 °C fürdőhőmérsékleten), majd 100 ml forró abszolút alkoholban feloldjuk. Az oldatot keverés közben szobahőmérsékletre hűtjük, majd lassan 300 ml terc-butil-metil-étert adunk hozzá. Az elegyet egy éjszakára hűtőszekrénybe tesszük kristályosodni. A kapott szintelen kristályokat leszűrjük, 20 ml etanol és 100 ml terc-butil-metil-éter eleggyel mossuk, és tálcás vákuumszáritóban, 50 °C-on szárítjuk. Így 49,2 g 238 °C olvadáspontú (szublimál) cím szerinti terméket kapunk. Kitermelés: 70%.

Az ¹H-NMR spektrum (D₂O) adatai:

¹H-NMR (D₂O): 1,45 (s, 6H, 2×CH₃), 3,15 (s, 2H, CH₂-N).

A gyűrűhasadás előrehaladását és a feldolgozás menetét vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal követjük nyomon, amelyet úgy végzünk, hogy a toluolos fázisokat közvetlenül felvisszük a vékonyréteg-kromatográfiás lemezre, a vizes fázist előbb metanollal (1 : 10) arányban hígítjuk, és egy térfogatrész 2 n sósavoldat hozzáadásával meglúgosítjuk. Eluálószerként (90 : 10 : 1) térfogatarányú metilén-diklorid : metanol : ammónium-hidroxid-oldat elegyet alkalmazunk.

A detektálást foszfor-molibdénosav bepermetezéssel és 150 °C-ra való melegítéssel végezzük.

A vékonyréteg-kromatogramot a 2. ábrán mutatjuk be.

Az ábrán alkalmazott jelölések jelentése:

Phh: fenil-hidrazin

RkT: toluolos reakciófázis

RkW: vizes reakciófázis

W: vizes fázis a bepárlás előtt.

3. példa

14-O-[[1-[(D)-(2-Amino-3-metil-butiril)-amino]-2-metil-propán-2-il-tio]-acetil]-mutilin-hidroklorid [(Ia) képletű vegyület] előállítás:

a) N-(1-Metil-3-metoxi-3-oxo-propilidén)-D-valin-káliumsó (D-valin Dane-só): 1250 ml izopropil-alkoholban enyhe melegítés közben feloldunk 36,6 g szilárd kálium-hidroxidot. Hozzáadunk 65 g D-valint, majd 65,9 ml acetecetsav-metil-észtert. Az elegyet keverjük, és így körülbelül 10 perc múlva világossárga oldat keletkezik, amelyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forralunk. Ezután a visszafolyató hűtőt Claisen-feltéttel és egy rövid, körülbelül 10 cm-es kolonnával cseréljük ki, és a kondenzációs reakció alatt képződött (2 mólekivalensnyi) vizet körülbelül 1100 ml izopropil-alkohol desztillálásával eltávolítjuk. Ezután a reakcióelegyhez 500 ml izopropil-alkoholt adunk, és ezt ismét ledesztilláljuk. A még meleg oldatot (amely lehűtve bedermed) 3 lit. terc-butil-metil-éterbe öntjük, vagy ugyanilyen mennyiségű terc-butil-metil-éterrel hígítjuk, és jég-hűtéssel körülbelül 3 órán át keverjük. Az így kapott szuszpenziót egy éjszakán át, nedvességmentes helyen 4 °C-on tartjuk (a termék higroszkópos), majd leszűrjük, 500 ml terc-butil-metil-éterrel mossuk, és 40–50 °C-on vákuum szárítóban szárítjuk egy éjszakán át. Így 212–218 °C olvadáspontú, cím szerinti terméket kapunk.

b) 14-O-[[1-(Amino-metil)-1-metil-etil-tio]-acetil]-mutilin [(III) képletű vegyület] előállítás:

Egy 0,5 literes, keverővel, belső hőmérővel és visszafolyató hűtővel felszerelt Schmizo-reaktorban 75,7 g pleuromutilint, 42 g tozil-kloridot és 200 ml terc-butil-metil-étert 40 ml vízzel lassan elegyítünk, és lassan hozzáadunk 50 ml 10 n nátrium-hidroxid oldatot. A reakcióelegy körülbelül 30 °C-ra melegszik. Ezután visszafolyató hűtő alatt erőteljes keverés közben 1 órán át forraljuk. Ez alatt az idő alatt a reakció befejeződik, és (IV) képletű tozilát keletkezik. Az így kapott elegyet 25 °C-ra hűtjük, és keverés közben 31,2 g dimetil-ciszteamin-hidrokloriddal, 3,2 g (benziltributyl-ammónium)-kloriddal és 50 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük. A belső hőmérséklet 30 °C-ra emelkedik. Az elegyet ezután erőteljesen keverjük, és 40–45 °C-ra melegítjük. Egy óra elteltével a reakció befejeződik. Az így kapott elegyet 500 ml vízzel hígítjuk, 0 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten keverjük 15 percig, majd leszűrjük. Az így kapott terméket vízzel és 2×100 ml terc-butil-metil-éterrel mossuk, és egy éjszakán át vákuum szárítóban 55 °C-on szárítjuk. Így 153–155 °C olvadáspontú, cím szerinti vegyületet kapunk.

Kívánt esetben a második 50 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadását elhagyhatjuk, és az első 50 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldat helyett 100 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez (a pleuromutilinhoz).

c) 14-O-[[1-[(D)-(2-Amino-3-metil-butiril)-amino]-2-metil-propin-2-il-tio]-acetil]-mutilin-hidroklorid [(Ia) képletű vegyület] előállítás:

Egy 0,5 literes, hőmérővel és keverővel felszerelt, kettős falú Schmizo-reaktorban, 200 ml terc-butil-me-

til-éterben 14 g D-valin Dane-sót szuszpendálunk, majd ehhez 6,6 ml N-metil-morfolint adunk, és az így kapott szuszpenziót –10 °C-ra hűtjük. A hűtött és kevert szuszpenzióhoz 5 perc alatt 5 ml (klór-hangyasav)-metil-észtert adunk. Az elegyet –10 °C-on keverjük 30 percig, majd 23,3 g szilárd 14-O-[[1-(amino-metil)-1-metil-etil-tio]-acetil]-mutilint, és ezután 50 ml terc-butil-étert adunk hozzá. Az így kapott elegyet vagy 60 percig 0 °C-on és 30 percig 20 °C-on, vagy 30 percig –10 °C-on és 60 percig 0 °C-on keverjük, majd 150 ml vízzel extraháljuk.

Így egy (II) általános képletű vegyület terc-butil-metil-éteres oldatát kapjuk. A szerves fázist 200 ml vízzel elegyítjük, és a pH-ját erőteljes keverés közben, körülbelül 14 ml 6 n sósavoldattal 1,0–1,2-re állítjuk. Az így kapott elegyet szobahőmérsékleten erőteljesen keverjük 2 órán át, miközben pH-ját 2 n sósavoldat hozzáadásával a fenti értéken tartjuk. Az enamin védőcsoport hidrolízisének befejeződését nagynyomású folyadék-kromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 3×125 ml terc-butil-metil-éterrel extraháljuk az acetecetsav-észter eltávolítására. A kevert vizes fázishoz 150 ml terc-butil-metil-étert adunk, és az így kapott elegy pH-ját először 10 n nátrium-hidroxid-oldattal körülbelül 7-re, majd 2 n nátrium-hidroxid oldattal 8,0–9,0-re állítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 2×100 ml vízzel extraháljuk. Az éteres fázist 150 ml vízzel elegyítjük, és az így kapott elegy pH-ját erőteljes keverés közben 2 n sósavoldattal 2,5–3,0-ra állítjuk. Az elegyet 5 percig keverjük, és a fázisokat elválasztjuk. A terc-butil-metil-éter rotációs bepárlóban, vákuumban, 30 °C-on ledesztilláljuk. Az így kapott vizes oldatból porlasztó szárítással vagy liofilizálással kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR (CDCl₃): 7,8 (m, 1H, NH), 5,75 (d, 1H, H₁₄, J_{H14H13} = 8,75 Hz), 3,38 (d, 1H, H₁₁, J_{H11H10} = 6,25 Hz), 3,24 (d, 1H, CH–NH₂), 3,2 (s, 2H, S–CH₂–CO), 3,31 (m, 2H, CH₂–NHCO).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű pleuromutilin-származékok – a képletben

R₁ és R₂ egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkil-, 2–4 szénatomos alkenil-, 5–6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoportot jelent – és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben R₁ és R₂ a fenti jelentésűek – enaminként védett és szénavval képzett vegyes anhidridként aktivált D-valinnal acilezzük, és a kapott (II) általános képletű vegyület védőcsoportját eltávolítjuk, vagy

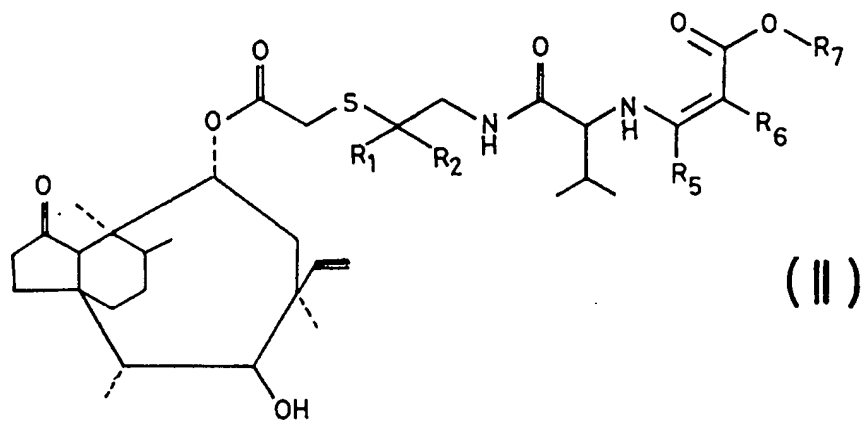
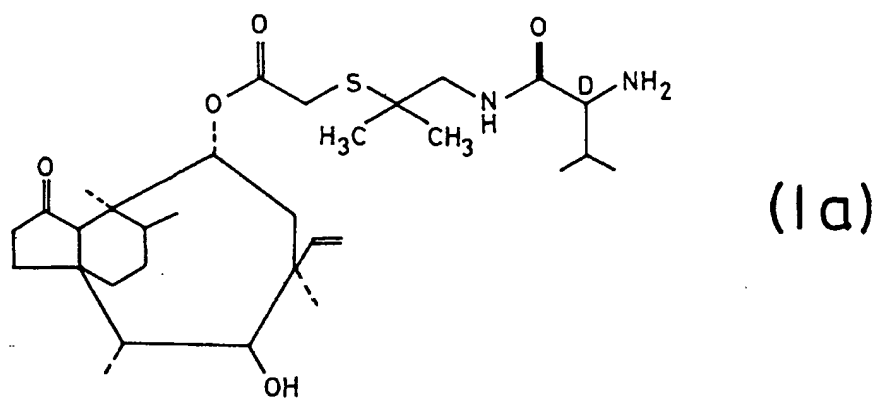
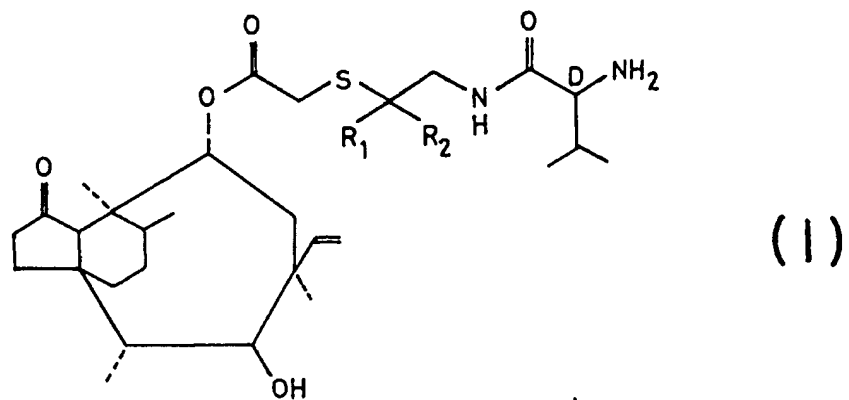
a₂) egy (II) általános képletű vegyület – a képletben R₁ és R₂ a fenti jelentésűek, R₃ 1–4 szénatomos alkilcsoportot, R₆ hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot és

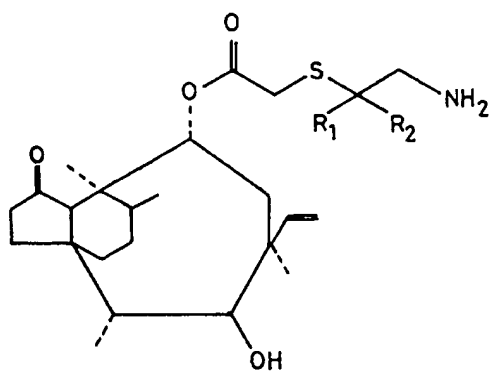
R₇ 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – védőcsoportját eltávolítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázisként vagy savaddíciós sójaként elkülönítjük. (Elsőbbsége: 1990. 09. 24.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ és R₂ metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy

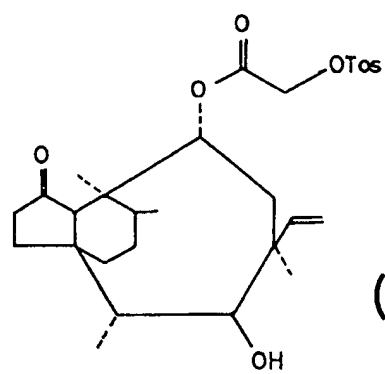
megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1989. 10. 23.)

5 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 14-O-{1-[(D)-2-amino-3-metilbutiril-amino]-2-metilpropán-2-il-tioacetyl}-mutilin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy olyan kiindulási vegyületet reagáltatunk, amelynek képletében R₁ és R₂ metilcsoport. (Elsőbbsége: 1990. 09. 24.)

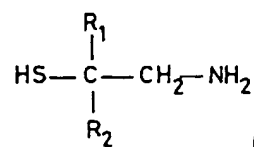




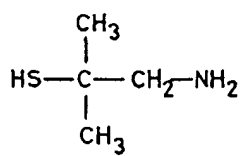
(III)



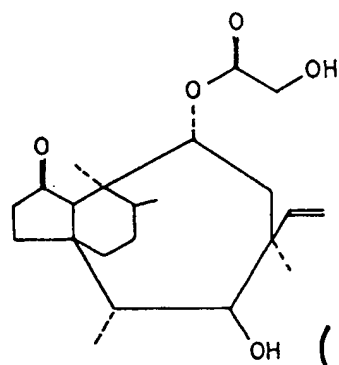
(IV)



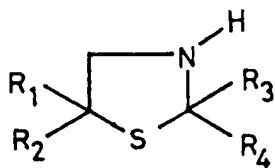
(V)



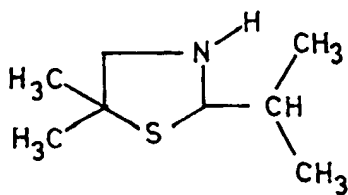
(Va)



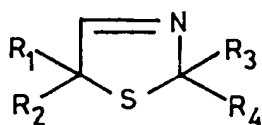
(VI)



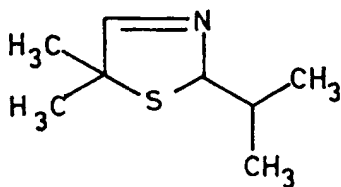
(VII)



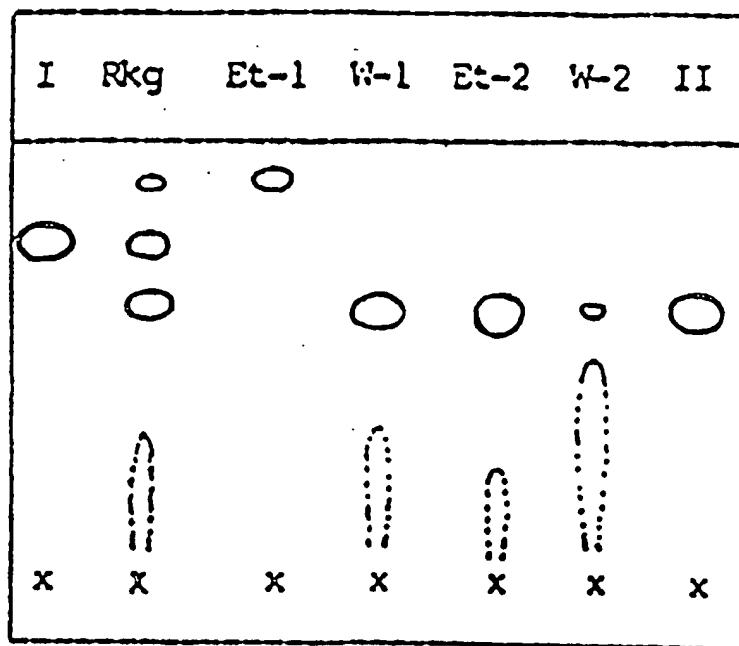
(VIIa)



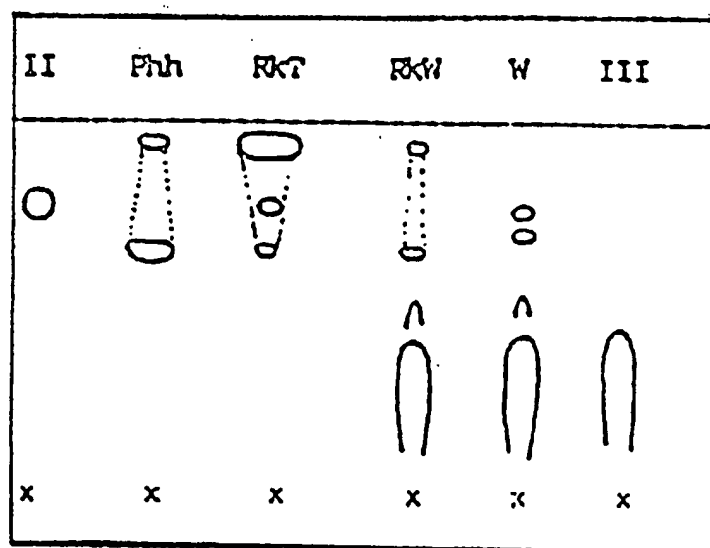
(VIII)



(VIIIa)



1. Á B R A



2. Á B R A

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda-Dománszky Gabriella osztályvezető
ARCANUM Bt. - BUDAPEST